

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN :

**SCIENZE DERMATOLOGICHE E RICOSTRUTTIVE MAXILLO-FACIALI E
PLASTICHE**

Ciclo XXIII

**INCIDENZA DEI CARCINOMI A CELLULE
SQUAMOSE
IN UNA POPOLAZIONE SOTTOPOSTA A
TERAPIA FOTODINAMICA**

Tesi di dottorato

Presentata da:

Elena Cleopatra Burtica

Relatore:

prof.ssa

Annalisa Patrizi

COORDINATORE DOTTORATO

Annalisa Patrizi

ANNO ACADEMICO 2010-2011

INDICE

1. INTRODUZIONE

2. TUMORI CUTANEI NON MELANOMA

3. TERAPIA FOTODINAMICA

4. PAZIENTI E METODI

5. RISULTATI

PAZIENTI CHE HANNO SVILUPPATO CARCINOMI
A CELLULE SQUAMOSE DOPO PDT

6. DISCUSSIONE

7. CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

FOTO

1. INTRODUZIONE

Lo scopo di questa tesi è valutare l'incidenza e le caratteristiche dei carcinomi a cellule squamose in pazienti trattati con terapia fotodinamica (Photodynamic Therapy, PDT).

Più in particolare si tratta di uno studio retrospettivo portato avanti a seguito dell'insorgenza in 20 pazienti, trattati con terapia fotodinamica, di carcinomi a cellule squamose (Squamous Cell Carcinoma, SCC), localizzati nella sede dove era stato applicato tale procedimento terapeutico.

In questo gruppo di pazienti, 12 erano stati sottoposti al suddetto trattamento per sole cheratosi attiniche (Aktinic Keratosis, AK), 5 sia per AK sia per carcinomi a cellule basali superficiali(BCC) e 3 per morbo di Bowen (Bowen's Disease, BD). L'evoluzione verso la forma invasiva delle lesioni precancerose è avvenuta nella maggior parte dei casi a pochi mesi di distanza dall'ultima seduta di terapia effettuata (da 3 a 14 mesi dopo la PDT).

Tali riscontri, non ancora descritti da nessun altro studio, hanno portato a prendere in considerazione due fattori come possibili responsabili del fenomeno in oggetto: da un lato, un maggior rischio proprio di quei soggetti (legato a fattori ambientali, genetici o del fenotipo) e, dall'altro, un possibile ruolo della terapia stessa.

Per tale ragione, si è deciso di valutare se esistevano differenze tra l'insieme dei pazienti sottoposto, in un lasso di tempo determinato, a PDT e i pazienti con SCC insorti dopo la terapia.

Sono quindi stati presi in considerazione, come gruppo controllo, tutti i pazienti che hanno eseguito la PDT nell'arco di tempo compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2010, periodo durante il quale tutti i 20 pazienti che avevano sviluppato SCC avevano ricevuto almeno un ciclo di terapia.

In questo modo è stato possibile mettere a confronto la popolazione che ha sviluppato il carcinoma con quella che, pur avendo ricevuto la stessa procedura terapeutica, non l'ha sviluppato.

Per fare ciò, sono stati presi in esame i principali fattori di rischio

nello sviluppo dei tumori cutanei non melanoma (NMSC), in modo tale da poter osservare se vi fossero differenze tra i due gruppi di pazienti: età, sesso, patologia o patologie cutanee per cui hanno effettuato PDT o altro trattamento e concomitanza di queste, immunodepressione, infezione da papilloma virus umano (HPV), foto danneggiamento e tendenza alle recidive.

Inoltre sono stati considerati anche il numero delle sedute effettuate e l'eventuale ripetizione del ciclo di terapia, al fine di valutare se poteva esservi una correlazione diretta tra il trattamento e l'insorgenza del tumore.

L'obiettivo che ci siamo posti, infatti, oltre a essere quello di voler documentare tale fenomeno non ancora descritto in letteratura, è stato in particolar modo quello di valutare se la PDT possa avere una correlazione con l'insorgenza degli SCC, ovvero se tale trattamento possa aver accelerato o comunque favorito l'insorgenza del tumore a partire dalle AK.

2. TUMORI CUTANEI NON-MELANOMA

INTRODUZIONE

I tumori cutanei non-melanoma (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC) sono una categoria di tumori comprendente le forme più frequenti di neoplasie maligne cutanee a livello mondiale: i carcinomi a cellule basali (Basal Cell Carcinoma, BCC) e quelli a cellule squamose (Squamous Cell Carcinoma, SCC).

La cheratosi attinica (Aktinic Keratosis, AK) e il morbo di Bowen (Bowen Disease, BD), invece, sono considerate delle lesioni precancerose, essendo la forma in situ degli scquamocellulari con una tendenza maggiore per le prime di evolvere verso la forma invasiva.

L'incidenza di queste neoplasie è in costante aumento, con più di un milione di nuovi casi all'anno identificati negli Stati Uniti (dove i BCC e SCC rappresentano circa il 95% di tutti i tumori cutanei) e con una tendenza verso la crescita anche nei Paesi Europei

La frequenza è maggiore nel sesso maschile, dove hanno un'incidenza circa doppia rispetto al sesso femminile, e tende a crescere man mano che avanza l'età.

2.1 CARCINOMA A CELLULE BASALI

Il BCC è una neoplasia epiteliale maligna composta da cellule simili a quelle dello strato basale dell'epidermide e delle strutture epiteliali degli annessi, strettamente connessa a uno stroma dermico, raramente metastatizzante.

Il principale fattore eziologico è l'esposizione ai raggi ultravioletti, anche se ve ne sono anche altri come precedentemente descritto.

La maggior parte di queste lesioni insorge nelle aree foto esposte, come viso e collo, ma anche il tronco è frequentemente coinvolto, mentre le mucose e semimucose sono quasi costantemente indenni, contrariamente a quello che succede con gli SCC. Può presentarsi sia come singoli elementi sia in forma multipla.

Clinicamente e dal punto di vista istopatologico, oltre che in base all'aggressività, vengono distinte quattro varianti:

- 1) Nodulare. E' la forma più comune di BCC (circa il 60%);
- 2) Superficiale (pagetoide o bowenoide). Riguarda prevalentemente il tronco ed è anche questo piuttosto comune.
- 3) Morfeiforme (o sclerodermiforme). E' la variante più aggressiva: ha un pattern di crescita infiltrativo, con colonie di cellule tumorali diffuse e sparse irregolarmente, che spesso arrivano fino al sottocute. Interessa prevalentemente la parte centrale del viso, come naso, labbra, orecchie e contorno occhi.
- 4) Fibroepiteliale. Elemento nodulare o polipoide, unico o multiplo, di consistenza molle, del colore della cute o rosa, soprattutto in sede lombosacrale, spesso compare a distanza di anni da una radioterapia locale ed è caratterizzato da un particolare aspetto istopatologico.

Questi tumori non hanno tendenza alla metastatizzazione a distanza, ma hanno una più o meno spiccata aggressività locale: è necessario trattarli per evitare la lenta ma progressiva distruzione dei tessuti cutanei ed evitare che vadano ad interessare anche quelli profondi.

2.2 CHERATOSI ATTINICA

La cheratosi attinica o solare è una lesione precancerosa della cute, localizzata prevalentemente sulle aree foto esposte.

Si tratta di una lesione di per sé benigna ma con potenzialità di evolvere, in un periodo di tempo variabile, in SCC.

La AK è caratterizzata da una proliferazione di cheratinociti trasformati e neoplastici confinata a livello dell'epidermide: questo la differenzia dal carcinoma dove le cellule neoplastiche arrivano fino al derma.

Clinicamente, le AK si presentano, di solito, come elementi multipli, inizialmente dati da aree teleangectasiche di 1-2 mm che successivamente diventano ipercheratosiche e ben apprezzabili alla palpazione. La percentuale di evoluzione verso la forma invasiva è considerata nei soggetti immunocompetenti pari al 10% circa, ma sale fino al 30-40% in soggetti immunodepressi (in particolare nei trapiantati d'organo, ma anche in HIV-positivi e in pazienti con altre forme di deficit del sistema immunitario).

2.3 MORBO DI BOWEN

Il Morbo o Malattia di Bowen è una forma di SCC in situ di cute, mucose e zone di passaggio cute-mucosa; quando riguarda glande e prepuzio si parla di Eritroplasia di Queyrat.

A differenza degli altri tumori cutanei descritti finora, non vi è differenza di incidenza tra le aree cutanee fotoesposte e quelle non.

Tra i fattori di rischio identificati troviamo: sostanze chimiche come l'arsenico, l'infezione da papillomavirus umano (HPV 15 e 16 sono stati dimostrati in cheratinociti nella malattia di Bowen delle estremità distali, genomi 16 e 18 in cheratinociti nell'eritroplasia di Queyrat e anche altri genomi di HPV sono stati evidenziati in qualche caso di malattia di Bowen).

Clinicamente, la neoplasia comincia come un'area piccola di colore rosa-rosso, desquamante, asintomatica, persistente, a limiti netti rispetto alla cute sana circostante; in seguito, con andamento piuttosto lento, evolve estendendosi ed assumendo una forma rotondeggiante o poligonale irregolare e rilevandosi lievemente.

2.4 CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE

Il carcinoma squamocellulare è una neoplasia cutanea maligna che deriva dai cheratinociti dell'epidermide o dell'epitelio degli annessi cutanei, più o meno cheratinizzante.

Tra i NMSC, è sicuramente meno frequente rispetto al BCC (il rapporto rispetto a questi ultimi è di circa 1:4). Il fattore eziologico di maggiore importanza, infatti, è costituito anche in questo caso dai raggi UV, anche se sono chiamati in causa anche altri fattori propri della maggior parte dei NMSC.

Rispetto al BCC, ha un potenziale aggressivo maggiore e una ben più alta tendenza alla metastatizzazione. Infatti queste cellule tumorali mostrano una costante invasione dei tessuti limitrofi che spesso porta a recidiva locale e a metastasi linfonodali a distanza: il processo di invasione è dato da infiltrazione e distruzione dei tessuti adiacenti. I fattori che possono condizionare una ricorrenza locale e una localizzazione a distanza sono principalmente dati da: grado di differenziazione, profondità di progressione della neoplasia, invasione neurale della stessa e localizzazione, in quanto a livello delle mucose la tendenza a dare metastasi a distanza è sicuramente più elevata. Il rischio di dare metastasi per lesioni di tronco e arti varia dal 2 al 5%, mentre per quelle di viso e dorso tra il 10 e il 20%.

La sede elettiva delle metastasi è la regione dei linfonodi loco-regionali, ma anche polmone, fegato, ossa, encefalo e mediastino possono essere interessati.

Proprio per tale aggressività, non più solo locale ma anche ad organi a distanza, i pazienti con questa neoplasia vengono seguiti nei cinque anni successivi, per controllare che non vi siano recidive, locali o

linfonodali o in transito. Questo avviene anche attraverso periodici esami strumentali, comprendenti Rx torace, Ecografia addome e dei linfonodi.

Clinicamente, gli SCC presentano aspetti differenti a seconda se si sviluppano sulla cute o sulle mucose.

A livello cutaneo, possono insorgere de novo o a partire da una lesione precancerosa (come la AK), in forma isolata o anche multipla. In fase precoce, il SCC appare come una lesione papulosa o nodulare, eritematosa, irregolare, con i margini non ben delimitati, la superficie appare cheratosica, talora ulcerata; in fase avanzata si presenta come una placca o un grosso nodulo, di diametro vario, sempre irregolare e con superficie cheratosica o crostosa o ulcerata.

A livello delle mucose e delle regioni di passaggio cute-mucosa (bocca, ano, pene, vulva), la neoplasia è unica, rapidamente invasiva e metastatizzante. In fase iniziale è una lesione papulosa o nodulare, di colore biancastro o rosa-rosso, i margini sono sfumati e la superficie tende rapidamente a ulcerarsi; più tardivamente diventa placca o nodulo con una consistenza duro-cartilaginea alla palpazione.

Il SCC di labbra e mucosa orale è più comune nei fumatori e nei bevitori di alcol: all'esordio può avere l'aspetto di una leucoplasia o eritroplasia per poi assumere un aspetto vegetante solo più tardivamente.

Anche a livello dei genitali e della regione anale può insorgere de novo o a partire da una leucoplasia o eritroplasia, può svilupparsi dalla forma gigante dei condilomi acuminati o associarsi al lichen sclerosus. Una variante di questo tumore è data dall'epitelioma cuniculatum: riguarda soprattutto la regione plantare e si presenta come un'area ipercheratosica, a lenta espansione, ulcerata centralmente e in più punti, dalla quale, alla spremitura, fuoriesce materiale grigiastro pastoso maleodorante.

Con il termine di carcinoma verrucoso, invece, vengono compresi: epitelioma cuniculatum, condilomi giganti trasformati e una forma di carcinoma spinocellulare del cavo orale a decorso relativamente benigno chiamata papillomatosi orale florida.

Le forme di SCC in sedi non foto esposte insorgono come unica lesione, nodulare, cheratosica che poi si espande e si ulcera, de novo o associati a precancerosi.

Da un punto di vista istopatologico, la lesione è quasi sempre endofitica, spesso ulcerata e data da masse irregolari di cheratinociti atipici che proliferano nel derma e talora anche nell'ipoderma, con tendenza più o meno evidente alla cheratinizzazione.

Raramente la crescita è esofitica e quindi scarsamente infiltrante il derma.

Sono stati identificati, anche in questo caso, diversi istotipi: acantolitico, pseudo vascolare, adenosquamoso, a cellule fusate e verrucoso.

La differenziazione delle cellule neoplastiche è variabile e così anche l'infiltrazione nel tessuto e l'interessamento perineurale : questi tre fattori sono considerati strettamente correlati alla malignità del umore e alla sua tendenza a recidivare o dare metastasi a distanza.

Quando la neoplasia è indifferenziata, diventa indispensabile utilizzare anticorpi monoclonali o policlonali diretti contro le cheratine: le cellule neoplastiche esprimono intensa positività per AE-3 e debole reattività per AE-1.

FATTORI EZIOLOGICI

Sono stati chiamati in causa diversi fattori eziologici alla base dei NMSC: l'esposizione ai raggi ultravioletti, immunodepressione, fattori genetici, esposizione a sostanze cancerogene.

Per quanto riguarda l'immunodepressione, vi sono numerosi studi sui pazienti trapiantati d'organo che hanno dimostrato un notevole aumento dell'incidenza di NMSC, in particolar modo SCC: infatti se nella popolazione generale sono più frequenti i BCC, nei pazienti trapiantati il rapporto BCC:SCC si inverte diventando circa 1:4 a favore dei più aggressivi SCC. Il miglioramento dei trattamenti immunosoppressivi, quindi, se da una parte ha permesso una maggiore sopravvivenza di questi pazienti, dall'altra ha determinato una maggiore incidenza

di queste neoplasie, che, nei primi dieci anni dal trapianto, riguarda il 15% dei pazienti in Italia e con valori fino al 45% in Australia.

LA TERAPIA FOTODINAMICA

La terapia fotodinamica si basa sulla fotosensibilizzazione del sito da trattare e successiva irradiazione della zona con luce visibile in modo tale da ottenere una reazione fotochimica tessuto-tossica.

I diversi fotosensibilizzanti si caratterizzano per la capacità di scatenare reazioni fotochimiche aerobiche che portano alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) come ossigeno singoletto, anione superossido e radicali ossidrilici.

Questi foto sensibilizzanti possono essere applicati localmente o per via parenterale, presentando la selettiva capacità di penetrare e accumularsi nelle cellule tumorali o negli endoteli dei vasi neoformati del parenchima tumorale, con relativo risparmio dei tessuti sani circostanti.

La terapia fotodinamica topica si basa sull'applicazione di MAL sulla zona da trattare: questo porta ad un aumento della produzione di protoporfirina IX (PpIX) a livello cutaneo, a questo punto il tumore viene irradiato con luce visibile che contrasta con l'assorbimento della PpIX: questo determina l'inizio della reazione fotochimica con formazione dei derivati reattivi dell'ossigeno (ossigeno singoletto), che sono considerati uno dei fattori chiave degli effetti terapeutici della PDT.

Ovviamente, quindi, sono cruciali: una appropriata concentrazione del fotosensibilizzante, la giusta concentrazione di luce e la concentrazione delle molecole d'ossigeno nei tessuti.

Dopo terapia con MAL, è stata eseguita una biopsia incisionale dell'area trattata per esame istologico ed è stata osservata una risposta completa nel trattamento delle AK variabile tra il 69 e il 93% dei pazienti trattati, per i BCC superficiali 85-93%, per i BD attorno al 93% a tre mesi di distanza.

Gli effetti collaterali sono solo acuti: dolore, edema, eritema, desquamazione ma sono tutti transitori.

I pazienti trapiantati d'organo sottoposti a terapia immunosoppressiva di conseguenza rientrano tra i soggetti a maggior rischio di sviluppare tali neoplasie cutanee spesso in maggior numero rispetto alla popolazione normale (SCC aumentano di 40-250 volte, BCC di 10-50 volte e MM di 10 volte). E' stato osservato infatti che circa il 5,2% dei pazienti trapiantati muoiono a causa di tumori cutanei maligni, di cui il 63% per SCC.

In particolare, alcuni studi hanno dimostrato che questi pazienti presentano un rischio aumentato di sviluppare alcuni tipi di tumori, ovvero quelli virus-correlati come alcune neoplasie cutanee legate alla notevole immunodepressione farmaco-indotta che impedisce la normale protezione verso la proliferazione virale.

Tra i NMSCs quelli visti con maggior frequenza nei soggetti trapiantati sono risultati essere i SCC.

4. PAZIENTI E METODI

Questo studio ha preso in considerazione tutti i pazienti trattati con PDT tra gennaio 2007 e dicembre 2010. In questo lasso di tempo sono stati sottoposti alla suddetta terapia 850 pazienti, dei quali abbiamo preso in considerazione i seguenti dati: sesso, età, patologia per cui è stata effettuata la PDT, sede della lesione (in particolare se in area foto esposta o meno), numero delle sedute ed eventualmente se avevano effettuato più cicli di terapia, quanti di loro hanno sviluppato SCC.

Per quanto riguarda il gruppo di pazienti che hanno sviluppato il SCC a seguito della PDT, sono stati presi in osservazione la maggior parte dei fattori di rischio: sesso, età, immunodepressione, fototipo sede delle AK, localizzazione del tumore, dopo quanti mesi dall'ultima seduta di terapia è stato diagnosticato carcinoma a cellule scquamocellulare, successivo follow up. Su 8 pazienti (quelli trattati con PDT nel 2009) è stata eseguita la tipizzazione al papilloma virus umano(HPV).

In questo modo è stato possibile mettere a confronto i dati raccolti, tra la popolazione formata da tutti i pazienti trattati con terapia

fotodinamica (in particolare i pazienti con AK o con AK e un altro NMSC) e quelli trattati che in seguito hanno sviluppato il SCC.

La decisione di applicare la PDT viene sempre presa dopo valutazione clinica, o tramite biopsia incisionale per esame istologico nei casi dubbi. Tutti i nostri pazienti sono stati ricoverati in regime di Day Hospital. Il trattamento consiste nell'applicazione di un farmaco foto sensibilizzante (MAL) dopo curettage per rimozione della parte superficiale della neoplasia e nella successiva esposizione dell'area interessata alla luce rossa dopo circa 2 ore dell'applicazione del farmaco. Sono state effettuate 2 sedute di PDT a distanza di 2-3 settimane una dell'altra per epiteliomi basocellulari ed una seduta di PDT per AK.

5. RISULTATI

PAZIENTI CHE HANNO SVILUPPATO CARCINOMI A CELLULE SQUAMOSE DOPO PDT

Tra i pazienti che sono stati sottoposti a PDT tra gennaio 2007 e dicembre 2010, sono stati riscontrati 20 casi dove, nella sede in cui era stato applicato il trattamento per AK, solitamente multiple ed estese, si sono sviluppati SCC.

Di questi pazienti, 17 sono maschi e 3 femmine, con un rapporto uomo: donna = 4.6:1. L'età media è di circa 80 anni, 18 pazienti con fototipo 2, e gli altri 2 con fototipo 3 ma immunodepressione indotta.

12 pazienti erano affetti da AK e 8 presentavano anche altre lesioni neoplastiche cutanee: 5 con l'associazione di AK e BCC, mentre 3 oltre ad AK e BCC, anche BD.

La diagnosi di SCC è stata effettuata, previo biopsia incisionale. La sede dei SCC è risultata la stessa dove era avvenuta l'applicazione del farmaco, in aree fotoesposte: 10 a livello del cuoio capelluto, 7 del volto, 2 della tempia e 1 dell'orecchio. Il periodo tra l'ultima seduta

di terapia fotodinamica e la diagnosi di carcinoma a cellule squamose è compreso tra i 3 e i 14 mesi .I pazienti sono stati operati in regime di Day Hospital o in regime di Day Surgery .

Successivamente i pazienti sono stati seguiti tramite follow up al fine di escludere la comparsa di metastasi linfonodali e a distanza nei 5 anni successivi alla diagnosi.

Tra i 20 pazienti presi in esame, solo una ha sviluppato metastasi, all'età di 90 anni, a circa 2 anni di distanza dall'intervento, localizzate a livello cerebrale e diagnosticate tramite TC dopo sintomatologia neurologica aspecifica. La paziente era stata operata per SCC della regione zigomatica, di piccole dimensioni ma infiltrante.

Discussione

I maggiori effetti collaterali della PDT descritti in letteratura sono acuti e transitori: dolore, bruciore; arrossamento ed edema.

A tutt'oggi, non vi sono descrizioni di SCC insorti dopo PDT.

Per tale ragione, al fine di valutare quali possano essere state le condizioni determinanti di tale fenomeno, è stato utile considerare, da un lato, tutte le differenze esistenti tra i 20 pazienti con SCC e quelli trattati con PDT, dall'altro, valutare i meccanismi d'azione della terapia stessa che possano aver innescato o accelerato la trasformazione maligna.

Sono molti i fattori che vengono chiamati in causa nel determinare l'insorgenza dei NMSC : radiazioni solari, HPV, HIV/AIDS, linfoma non-Hodgkin, terapia PUVA, farmaci foto sensibilizzanti, sostanze chimiche, fattori legati al genotipo e al fenotipo dei soggetti, sesso, età. Sono ancora pochi gli articoli che parlano di una possibile correlazione tra la PDT e lo sviluppo di neoplasie cutanee invasive.

Attualmente, infatti, sono stati descritti solamente alcuni casi di cheratoacantomi sviluppati dove era stato effettuato il trattamento e due casi di melanomi maligni di fase acuta che seguono alla terapia fotodinamica. (Korbelik et col., 2008, *International Journal of Cancer*, nota 25)

Tutti questi fattori appena descritti sono strettamente legati l'uno all'altro e probabilmente si sono sommati tra loro nel favorire

l'insorgenza dei SCC. Infatti, come si è visto, questi soggetti che hanno sviluppato la neoplasia maligna, a seguito e nonostante avessero eseguito la terapia per trattare le lesioni precancerose, presentano molti dei fattori considerati alla base dell'insorgenza dei NMSC.

7. CONCLUSIONI

Il riscontro del fenomeno oggetto della tesi risulta di grande importanza. L'insorgenza, infatti, di carcinomi a cellule squamose, in pazienti trattati per cheratosi attiniche con PDT, ci ha permesso di studiare e approfondire, da un lato, i meccanismi alla base della trasformazione maligna delle lesioni precancerose, dall'altro, di valutare quali possano essere le conseguenze a lungo termine della terapia fotodinamica.

A tutt'oggi, non vi sono descrizioni di SCC insorti dopo PDT.

Per tale ragione, al fine di valutare quali possano essere state le condizioni determinanti di tale fenomeno, è stato utile considerare, da un lato, tutte le differenze esistenti tra i 20 pazienti con SCC e quelli trattati con PDT, dall'altro, valutare i meccanismi d'azione della terapia stessa che possano aver innescato o accelerato la trasformazione maligna.

Sono molti i fattori che vengono chiamati in causa nel determinare l'insorgenza dei NMSC (in particolar modo dei BCC, che non presentano lesioni precancerose) e l'evoluzione maligna delle cheratosi attiniche: fattori ambientali (radiazioni solari, HPV, HIV/AIDS, linfoma non-Hodgkin, terapia PUVA, farmaci fotosensibilizzanti, tipologia di lavoro, sostanze chimiche), fattori legati al genotipo e al fenotipo dei soggetti.

Per tale ragione, sono molteplici le variabili che sono state prese in considerazione come possibili fattori determinanti nello sviluppo dei SCC in questi pazienti.

Per quanto riguarda i fattori di rischio non modificabili (sesso, età), è stato possibile osservare sia un'età media dei pazienti che hanno

sviluppato il tumore più elevata (età media totale nella popolazione generale trattata con PDT: 75.65 anni; età media dei pazienti trattati che hanno sviluppato SCC: 80.7 anni) sia una maggiore incidenza nel sesso maschile.

Infatti, se tra i 850 pazienti complessivi il rapporto uomo:donna è pari a 2:1, incidenza pari a quella descritta in letteratura per i NMSC, nella sottopopolazione che ha sviluppato il carcinoma il rapporto arriva ad essere 4.6:1.

L'importanza dell'età nello sviluppo delle lesioni cutanee cancerose o precancerose non melanoma è legata a diversi fattori.

Sicuramente, l'aumentare della frequenza di queste neoplasie con l'avanzare dell'età può trovare spiegazione sia nell'esposizione cumulativa alle radiazioni solari, intese come esposizione cronica o breve ma intensa, sia nella progressiva riduzione delle capacità del sistema immunitario.

Quest'ultima condizione può portare a una minor capacità da parte del nostro organismo di riparare i danni al DNA foto-indotti e di limitare la moltiplicazione di eventuali cellule neoplastiche confinandola all'epidermide.

Questo può spiegare sia il maggior numero di lesioni in età avanzata sia la tendenza all'evoluzione invasiva con coinvolgimento anche del derma.

Per quanto riguarda il genere, non vi sono ancora studi clinici in grado di dimostrare se, a parità di esposizione solare, i maschi sviluppino più facilmente neoplasie cutanee non melanoma.

Nei maschi, quindi, in seguito a terapia fotodinamica si verificherebbero contemporaneamente due meccanismi: il maggior danno ossidativo associato a ridotta capacità di risposta anti-ossidante si accompagna a una notevole stimolazione della risposta infiammatoria locale, determinata proprio dalla terapia. Questo potrebbe in parte spiegare la maggiore tendenza all'evoluzione verso SCC delle cheratosi attiniche.

Vi è la possibilità che nella donna le maggiori capacità di risposta al danno ossidativo siano in grado di limitare tale evoluzione e che queste tendano a ridursi più tardivamente rispetto a quello che avviene

negli uomini.

In particolar modo, l'età è risultata cruciale, da un lato, nell'aumentare il rischio di sviluppare le cheratosi attiniche piuttosto che i carcinomi basocellulari, dall'altro nell'evoluzione delle prime verso carcinomi spino cellulari.

Altro fattore non modificabile, ma strettamente legato alle abitudini di vita o all'attività lavorativa dei soggetti, è il fototipo.

I dati raccolti da questo studio confermano quelli già abbondantemente descritti da altri test clinici: l'esposizione solare e il fototipo costituiscono fattori determinanti sia nello sviluppo delle lesioni precancerose sia nella loro successiva evoluzione, in senso maligno o verso una risoluzione.

Risulta indicativo, infatti, che 16 dei 20 pazienti che hanno sviluppato il carcinoma spinocellulare appartenevano ai fototipi ad alto rischio, 1 e 2.

Tra i pazienti, vi è, quindi, un solo paziente con fototipo 3, il quale presentava però un esteso fotodanneggiamento, legato sia all'esposizione solare di tipo occupazionale sia dovuta alle abitudini di vita.

Un fattore importante, il cui ruolo è già stato accertato da numerosi studi, nello sviluppo degli SCC è l'immunodepressione.

Il fatto che l'età media dei pazienti trattati che hanno sviluppato il tumore sia più alta è indicativo di come sia coinvolta la riduzione delle capacità del sistema immunitario. Però, trattandosi di uno studio retrospettivo, non è stato possibile individuare altri fattori indicativi della compromissione del sistema immunitario, come trapianto d'organo, infezione da HIV, patologie oncoematologiche o particolari terapie farmacologiche immunosoppressive, se non in alcuni pazienti.

Negli ultimi anni, l'attenzione si è concentrata anche sul probabile ruolo del papillomavirus umano nella patogenesi delle neoplasie cutanee.

Si pensa, infatti, che il processo infiammatorio cronico determinato dalla presenza del virus potrebbe essere alla base della trasformazione maligna delle cellule cutanee in continua proliferazione, oltre che di

quelle mucose dove il ruolo eziopatogenetico dell'HPV è ormai noto e accertato da tempo.

Ancora, però, non sono stati individuati i sierotipi di questo virus ad alto rischio per i tumori cutanei, come invece è avvenuto ad esempio per quelli mucosi della cervice uterina.

I dati finora presenti sulla correlazione HPV-NMSC parlano di positività per questo virus nel 60% dei soggetti immunodepressi con tumore cutaneo e nel 36% di quelli immunocompetenti. (Madan et col., febb. 2010, *Lancet*, nota 30)

Sembra che il virus sia coinvolto nel processo patogenetico in associazione al danneggiamento del DNA indotto dalle radiazioni solari. Questo si è visto dopo aver osservato una diversa presenza dell'HPV nella cute sana non foto esposta, in quella sana foto esposta e in quella con lesioni precancerose o tumorali. (30)

Un sospetto, quindi, era anche che proprio questo virus fosse responsabile dell'elevata tendenza alla recidiva delle lesioni precancerose oltre che potesse avere un ruolo nella cancerogenesi stessa.

Gli altri fattori che possono essere legati allo sviluppo del tumore in questi pazienti e che li contraddistinguono rispetto alla totalità dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento sono propri delle stesse lesioni: caratteristiche della o delle lesioni, entità del foto danneggiamento ed eventuale presenza di lesioni subcliniche, concomitanza di più tumori cutanei non melanoma o precancerosi.

Precedenti studi clinici hanno permesso di osservare come l'efficacia della PDT sia influenzata da alcune caratteristiche della lesione: estensione, livello di infiltrazione e atipia cellulare. A tal proposito, per quanto riguarda i pazienti in esame, si è visto che, tranne un caso, in cui si è sviluppato il SCC a partire da AK del volto presenti in numero limitato e che non sono successivamente recidivate, gli altri pazienti presentavano AK multiple, estese e spesso recidivanti.

Infatti, per quanto la PDT sia in grado di trattare zone più estese rispetto ad altri trattamenti, come la chirurgia o la crioterapia, comunque il territorio sottoposto al trattamento è limitato.

Ovviamente diventa difficile documentare questi ultimi due fattori di rischio evolutivo, in quanto anche tramite biopsia incisionale si va' ad analizzare istologicamente solo una parte delle lesioni e mai il tessuto apparentemente sano dove però potrebbero esservi lesioni subcliniche. Per cui è difficile stabilire il livello di atipia delle AK e se presenti cellule neoplastiche nelle aree di tessuto apparentemente sane.

Si può solo ipotizzare che ciò sia avvenuto anche in questi pazienti in base al fototipo dei soggetti, al livello di foto danneggiamento degli stessi e all'elevata frequenza di recidive che hanno presentato.

Esiste uno studio (Ortonne JP et col., ago. 2009, *Skin Therapy Letter*, nota 36) che ha messo in evidenza come sia frequente, nei pazienti trattati con imiquimod crema al 5%, la comparsa di nuove lesioni prima subcliniche. Tale studio si è posto come obiettivo di capire se fosse possibile diagnosticarle precocemente, in modo da trattare e prevenire la comparsa delle neoplasie.

Sono state comprese due tecniche: fotografia con luce polarizzata crociata e la diagnosi tramite fluorescenza, utilizzando il MAL e l'illuminazione con luce di Wood. Comparando, poi, entrambe le metodiche tramite una biopsia eseguita prima e dopo il trattamento con imiquimod.

Sono risultate entrambe efficaci per tale scopo, anche se la prima ha ottenuto risultati più promettenti. Gli autori stessi, però, precisano come si tratti di uno studio preliminare in quanto eseguito su un numero ridotto di pazienti.

Inoltre, la suddetta tecnica risulta di difficile attuazione nella pratica clinica ospedaliera.

In parte collegato al fenomeno della field cancerization e all'entità del foto danneggiamento, è stato osservato da alcuni la maggiore tendenza allo sviluppo del tumore in quei pazienti che presentavano, oltre alle AK, altri tumori cutanei appartenenti alla categoria dei NMSC.

A questo proposito, se tra tutti i pazienti trattati con PDT per AK o AK e altro NMSC, la percentuale di quelli che presentavano contemporaneamente più di una lesione neoplastica, precancerosa o carcinoma vero e proprio, è circa del 13.7%, nel sottogruppo di

pazienti con SCC, tale percentuale sale attorno al 41%.

La spiegazione della presenza contemporanea di diverse lesioni neoplastiche cutanee può essere data da diversi fattori: i 20 pazienti infatti presentavano sicuramente un forte rischio legato all'esposizione solare, sia intrinseco dei pazienti stessi e non modificabile, ovvero quello determinato dal loro fototipo e quindi dalla loro maggiore fotosensibilità, sia dovuto al foto danneggiamento legato all'esposizione solare lavorativa o non. Inoltre possono essere coinvolti anche tutti gli altri fattori di rischio: il sesso maschile, l'età più avanzata, un deficit fisiologico o patologico del sistema immunitario, l'eventuale infezione da papilloma virus umano e una certa predisposizione genetica che possa favorire da una parte il danneggiamento del DNA e dall'altra possa ridurre le capacità di riparazione dello stesso.

Oltre a considerare le differenze tra i due gruppi di pazienti e le caratteristiche che possono aver determinato un maggior rischio intrinseco dei 17 pazienti ad avere una maggiore tendenza a sviluppare SCC, l'altro punto che è stato sviluppato è il possibile ruolo della PDT nel favorire o accelerare l'evoluzione invasiva delle AK.

Sono ancora pochi gli articoli che parlano di una possibile correlazione tra la PDT e lo sviluppo di neoplasie cutanee invasive.

Attualmente, infatti, sono stati descritti solamente alcuni casi di cheratoacantomi sviluppati dove era stato effettuato il trattamento e due casi di melanomi maligni. Nel primo dei suddetti casi, però, gli stessi Autori dello studio prendono in considerazione il fatto che si tratti di una casualità; mentre, nel secondo, il quesito principale è se la terapia fotodinamica possa aver accelerato il processo di cancerogenesi.

Gli Autori di quest'ultimo studio riportano il caso di un uomo di 61, trattato con PDT per una lesione della guancia destra identificata clinicamente come morbo di Bowen e che si era evoluta per anni. A due mesi dall'avvenuto trattamento, era stata osservata una progressiva evoluzione di tale neoformazione, la quale era andata anche incontro ad ulcerazione. Quindi, in seguito

a biopsia ed esame istologico, è stato diagnosticato un melanoma maligno e contemporaneamente sono state trovate molteplici metastasi a distanza. (Schreml et col., 2009, *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, nota 41)

Il primo caso, invece, descrive lo sviluppo di un melanoma maligno de novo nell'area trattata da più sedute di terapia fotodinamica: melanoma maligno, spessore di Breslow 0.4, livello di invasione di Clark 2, che si è evoluto a sei mesi di distanza dall'ultima seduta di terapia. In questo caso il trattamento era stato fatto per 28 AK e 3 SCC superficiali. Gli autori stessi, però, affermano che potrebbe trattarsi di un evento accidentale. (Wolf P et col., 1997, *Dermatology*, nota 52)

Un altro case report interessante sui possibili effetti collaterali maggiori della terapia fotodinamica descrive l'esacerbazione di un lupus eritematoso sistemico dopo che il paziente ha eseguito tale terapia per il trattamento di una papillomatosi laringotracheale. Gli Autori, qui, descrivono una combinazione di esposizione solare, con conseguente immunodepressione, e la simultanea induzione di una reazione infiammatoria locale, determinata dalla stessa terapia fotodinamica, come possibile meccanismo patogenetico alla base dell'esacerbazione del LES. (Abramson AL et col., 1993, *Laser Surgery and Medicine*, nota 1)

Sono due quindi i possibili meccanismi che sembrano poter favorire la cancerogenesi nella terapia fotodinamica: l'immunodepressione e la reazione infiammatoria.

Sono diversi, difatti, i fattori che vengono attivati da questo trattamento e che sono responsabili della stessa azione terapeutica della PDT, sia immunomodulatori sia appartenenti alla cascata dell'infiammazione.

Quando si parla del possibile ruolo nella cancerogenesi della PDT, bisogna però considerare che la protoporfirina IX (PpIX), che si forma nelle cellule a partire dall'ALA o dal MAL, tende ad accumularsi esclusivamente a livello dei mitocondri e degli organelli citoplasmatici, non andando mai a localizzarsi a livello del nucleo. Questo fa sì che la successiva irradiazione con la luce rossa porti all'apoptosi o necrosi le cellule neoplastiche, dove è presente la Pp IX

in maggior quantità rispetto ai tessuti sani, senza che vi sia un effetto mutageno, visto che il DNA cellulare non viene ad essere interessato in questo meccanismo d'azione.

Di conseguenza la cancerogenesi de novo è un'eventualità molto rara con questo tipo di terapia e il rischio che ciò avvenga è considerato molto basso. Inoltre, i derivati della porfirina usati nella PDT sembrano avere attività anti-ossidanti e anti-mutagene che riducono ulteriormente il rischio che ciò avvenga.

Questo però non esclude che, in determinate situazioni, pur non determinando lo sviluppo di cellule neoplastiche a partire da quelle sane, non possa comunque accelerare un processo neoplastico già in corso.

Tenendo conto di tutto ciò, infatti, è stato osservato che la PDT da' origine sia a reazioni anti-tumorali sia a reazioni pro-tumorigeniche. Il sottile equilibrio di queste due vie potrebbe essere cruciale nella tumori genesi de novo e, soprattutto, nella promozione delle neoplasie preesistenti con evoluzione delle lesioni in situ (AK) verso la loro forma invasiva (SCC). (41)

Tutti questi fattori appena descritti sono strettamente legati l'uno all'altro e probabilmente si sono sommati tra loro nel favorire l'insorgenza dei SCC. Infatti, come si è visto, questi soggetti che hanno sviluppato la neoplasia maligna, a seguito e nonostante avessero eseguito la terapia per trattare le lesioni precancerose, presentano molti dei fattori considerati alla base dell'insorgenza dei NMSC.

Inoltre le variabili che sono state considerate sono interdipendenti: si tratta di soggetti ad alto rischio di sviluppare NMSC a cui, in una situazione di immunodepressione legata all'età, si è aggiunta quella determinata dall'esposizione solare, la quale determina anche l'insorgenza di processi infiammatori e danni al DNA, difficilmente riparabili non solo per l'età ma anche perché, per lo più, si trattava di soggetti di sesso maschile dove è stata riscontrata una minore attività antiossidante. A tutto ciò si è aggiunta la PDT con liberazione di

fattori immunomodulatori e dell'inflammatione che possono essere stati partecipi in questa evoluzione.

Complessivamente, comunque, la percentuale di pazienti che non solo non ha risposto alla terapia, ma dove vi è stata una progressione invasiva delle cheratosi attiniche costituisce circa il 4% della popolazione di pazienti trattati con la terapia fotodinamica. Questi rimangono quindi dei risultati incoraggianti per la PDT, soprattutto se vengono considerati tutti gli altri fattori che possono aver contribuito allo sviluppo degli SCC in tali pazienti.

Ormai sono diversi gli studi clinici che sia confrontano la PDT con le altre terapie topiche possibili sia descrivono i risultati e i vantaggi di questa terapia.

La PDT, infatti, si è dimostrata più efficace e meglio tollerata rispetto ad altri trattamenti, come il 5-fluoro uracile (il cui utilizzo non è autorizzato in Italia a causa dei suoi effetti collaterali teratogeni), gli interferoni (gravati da effetti collaterali sia locali sia sistemici, come febbre mialgia nausea e mal di testa), l'interleuchina 2 (il cui utilizzo intralesionale ha ridotto molto gli effetti avversi del trattamento sistemico) e la bleomicina (antibiotico, anch'esso gravato da vari effetti collaterali). (Good Laurie M. et col., *Journal of American Academy of Dermatology*, 2009, nota 22)

Infatti una review dei test clinici effettuati per dimostrare l'efficacia della PDT che usa come farmaco foto sensibilizzante il MAL nel trattamento di AK e NMSC mostra come questa modalità terapeutica sia caratterizzata da buoni risultati clinici, bassa ricorrenza e risultati estetici migliori rispetto alle altre terapie. La risposta completa al trattamento è stata osservata nel 69-93% dei pazienti trattati a 3 mesi di follow-up per quanto riguarda le AK, dell'85-93% sempre a 3 mesi di distanza per il BD e tra il 75 e l'82% a 3 mesi e del 77% a 60 mesi per i BCC. (15)

Uno studio longitudinale di 30 pazienti con 43 tumori cutanei, a cellule squamose o basali, di testa e collo, verificati istologicamente e recidivati dopo una precedente terapia, ha messo in evidenza come la PDT sia efficace anche in queste situazioni. Infatti vi è stata una

risposta completa al trattamento nel 72% dei pazienti a 3 mesi di distanza e nel follow up a 3 anni la risposta completa si aveva in un'alta percentuale di pazienti (64%). Questo ha dimostrato come la PDT sia un approccio valido anche per le forme recidivanti di SCC e BCC superficiali. (Farhadi et col., *Journal of Drugs in Dermatology*, febb. 2010, nota 17)

Uno studio randomizzato effettuato in Inghilterra ha messo in rapporto l'efficacia della terapia fotodinamica rispetto al placebo. 80 pazienti con AK lievi-moderate di volto e scalpo sono stati trattati in parte con MAL-PDT (42 pazienti) e in parte con placebo (38 pazienti). Al termine del trattamento è stata fatta una valutazione a 3 mesi di distanza: la risoluzione completa era presente nell'89% dei pazienti trattati con MAL-PDT e solo nel 38% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo, inoltre sono stati visti eccellenti risultati estetici nel 90% dei pazienti trattati con la fotodinamica. Sono state studiate anche il numero di sedute che servivano complessivamente per ottenere una risposta completa, in realtà si è notato che per le lesioni sottili non vi era differenza tra 1 o 2 sedute, invece per quelle più spesse era necessaria la seconda seduta per ottenere i risultati clinici desiderati. (Ortiz-Policarpio et col., *Skin Therapy Letter*, ago. 2009, nota 35)

Un altro studio oltre a mettere a confronto la MAL-PDT con un placebo, l'ha confrontata anche con la crioterapia, per il trattamento delle AK, dimostrando anche in questo caso la superiorità della PDT, dove la risposta completa a 3 mesi di distanza dal trattamento si è dimostrata pari al 90%, mentre per la crioterapia attorno al 68% e il placebo del 30%. Risultati analoghi si sono visti anche nel trattamento dei BCC. (35)

Questo dimostra come la MAL-PDT offra benefici terapeutici per le AK lievi e moderate ed è un'opzione di trattamento per BCC e BD quando la chirurgia non è attuabile.

Il problema maggiore correlato a questo tipo di terapia consiste nel rischio di ricorrenze, per questo motivo è necessario un monitoraggio inizialmente a 6 mesi e successivamente annualmente almeno per i successivi 2-3 anni rispetto al trattamento. D'altra parte la tendenza

alla recidiva è propria dei BCC anche a seguito dell'intervento chirurgico nei 3 anni successivi, inoltre si ha, per quanto riguarda le AK, anche a seguito della crioterapia. Andrebbe poi considerato lo stile di vita dei pazienti, ovvero se a seguito della terapia continuano o meno a esporsi al sole e a non usare le idonee protezioni solari.

Per quanto riguarda la tendenza alla recidiva dopo PDT, uno studio ha messo a confronto questo trattamento con la crioterapia attraverso un follow up di pazienti trattati per BCC superficiali. Da questo studio è emerso come la tendenza alla recidiva sia analoga per le due modalità terapeutiche a 5 anni di distanza (22% per la MAL-PDT e 20% per la crioterapia), con però risultati estetici decisamente migliori per la prima, che risulta quindi quella da preferire. (35)

Tale tendenza alla ricorrenza delle lesioni cutanee neoplastiche viene per lo più attribuita alla ridotta capacità della PDT di agire in profondità. In realtà è stato dimostrato, attraverso prelievi bioptici e successivi esami istologici a 6 mesi dal trattamento in un gruppo di pazienti che avevano effettuato la ALA-PDT, che anche il derma era interessato dalla fibrosi e quindi l'azione del farmaco era arrivata più in profondità rispetto al tumore. (Kink-Puches et col., *Archives of Dermatology*, lug. 1998, nota 24)

Questo confermerebbe l'ipotesi che le recidive e l'evoluzione maligna di tali lesioni sia principalmente legata al livello di atipia cellulare e alla presenza di lesioni subcliniche, oltre alle abitudini di vita degli stessi pazienti.

Molto utile è stato uno studio condotto sui trattamenti di BD e SCC superficiali (tra l'altro il cui trattamento non viene attuato in Italia) che valutava l'efficacia della terapia fotodinamica in relazione ad alcune caratteristiche delle lesioni (diametro massimo, rilievo, profondità e differenziazione cellulare). Si è potuta osservare una maggiore risposta nelle lesioni sottili, in situ, ben o almeno moderatamente differenziate, mentre non vi erano differenze in base al diametro della lesione stessa. Una correlazione significativa è stata osservata quindi con la morfologia clinica della neoformazione (superficiale o nodulare), la profondità-infiltrazione o con l'atipia

cellulare, unico fattore, tra l'altro, che si è dimostrato statisticamente significativo, utilizzando il modello matematico di Cox.

Questo studio ha preso in considerazione anche i risultati estetici dimostrando come questi fossero influenzati da profondità della lesione, rilievo e atipia cellulare. (Calzavara-Pinton et col., *Dermatological Surgery and Lasers*, 2008, nota 10)

Un altro importante studio ha messo a confronto l'ALA-PDT e il trattamento con l'imiquimod (2 sedute di PDT contro 1-2 cicli di imiquimod, 3 volte a settimana per 4 settimane ciascuno). Mentre dopo un solo trattamento di entrambi la risposta alla PDT era di gran lunga superiore, a 6 mesi di distanza e dopo aver completato entrambi i trattamenti la risposta completa ad ALA-PDT era pari al 63% circa e per l'imiquimod del 55.6%. In entrambi i casi con effetti collaterali locali e transitori. (Sotiriou et col., *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, sett. 2009, nota 43)

Probabilmente, però, l'associazione di PDT con l'immunomodulatore topico (imiquimod) costituisce una possibile opzione terapeutica per AK e NMSC.

Da questi studi si evince come la PDT rimanga una valida alternativa in diversi tumori o precancerosi della cute, soprattutto quando l'approccio chirurgico non è attuabile, visto che unisce efficacia, buona tollerabilità nella maggior parte dei pazienti e ottimi risultati estetici.

In particolar modo, per quanto riguarda le AK, che necessariamente vanno trattate a causa della loro tendenza più o meno elevata di evolvere verso i SCC, che a differenza di quelli a cellule basali, possono dare anche metastasi a distanza.

Tale tendenza poi non è bassa in quanto si aggira attorno al 10% dei pazienti con queste lesioni precancerose se immunocompetenti e si è vista arrivare al 30-40% nei pazienti trapiantati d'organo e di conseguenza immunodepressi.

Anche la nostra casistica, di conseguenza, pur riportando 20 casi in cui le AK seppur trattate sono rapidamente evolute verso i SCC, dimostra l'efficacia della PDT, visto che l'incidenza di tale evoluzione

(4% dei casi) rimane comunque più bassa rispetto alla tendenza naturale delle lesioni precancerose ad evolvere in senso invasivo.

Il quesito sicuramente più importante è se la PDT possa aver accelerato l'evoluzione della AK a trasformarsi nella forma invasiva del SCC e se possa esserci questo rischio nei soggetti predisposti, oltre a capire quanto peso possano aver avuto i diversi fattori di rischio.

Sono ancora pochi i casi in cui si sono verificate tali evoluzioni delle lesioni trattate con PDT e non vi è alcun caso descritto di sviluppo di carcinomi a cellule squamose, ma esclusivamente di cheratoacantomi e due case reports di melanomi. Di conseguenza non sono ancora ben chiariti i meccanismi attraverso cui questa terapia potrebbe favorire l'evoluzione in carcinoma invece che portare all'apoptosi le cellule neoplastiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Abramson AL, Alvi A., Mullooly VM, AAVV., "Clinical exacerbation of sistemyc lupus erythematosus after photodynamic therapy of laringotracheal papillomatosis", *Laser and Surgery Medicine*, 1993
2. Apalla Z., Sotiriou E., Chovarda E., "Skin cancer: preventive

photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study”, *British Journal of Dermatology*, gennaio 2010

3. Arits AH, Van De Weert NM, Nelemans PJ, “Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable”, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, aprile 2010

4. Basset-Seguin N., Ibbatson SH, Emtestom L., AAVV, “Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal carcinoma: a 5 year randomized trial”, *European Journal of dermatology*, settembre-ottobre 2008

5. Berman B., Amini S., Valins W., Block S., “Pharmacotherapy of actinic keratosis”, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, dicembre 2009

6. Berner A., “Actinic keratosis and development of cutaneous squamous cell cancer”, *Tidsskrift for den Norske Laege Forening*, 2005

7. Boukamp P., “ Non melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression?”, *Carcinogenesis*, maggio 2005

8. Bruscino N., Rossi R., Dindelli M., AAVV, “Therapeutic hotline: facial skin rejuvenation in patient treated with photodynamic therapy for actinic teratosi”, *Dermatological Therapy*, gennaio 2010

9. Cainelli Tullio, Giannetti Alberto , Rebora Alfredo , “*Manuale di dermatologia medica e chirurgica*”, McGraw-Hill, Milano

10. Calzavara-Pinton P.G., Venturini M., Sala R., Capezzer R., Parrinello G., Specchia C., and Zane C., “Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen’s disease and squamous cell carcinoma” *British Journal of Dermatology*, luglio 2008

11. Castano E., Comunión A., Arias D, “Photodynamic therapy for actinic cheilitis”, *Actas Dermo-Sifilograficas*, dicembre 2009
12. Dawe RS, “Treatment options for non-melanoma skin cancer”, *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, agosto 2009
13. Downs A.M.R. , Bower C.B., Oliver D.A., Stone C.A., “Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy for actinic keratoses, squamous cell carcinoma in situ and superficial basal cell carcinoma employing a square wave intense pulsed light device photoactivation”, *British journal of dermatology* , 2009
14. Elmetts CA, Bowen KD, “Immunological suppression in mice treated with hematoporphyrin derivate photoradiation”, *Cancer Research*, aprile 1986
15. Ericson Marica B. , Wanneberg Ann-Marie, and Larko Olle , “Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma”, *Therapeutics and clinical risk management*, febbraio 2008
16. Fai D., Arpaia N., Romano I., Vestita M., Cassano N., Vena GA., “Methyl-aminolaevulinate photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis and non-melanoma skin cancer: a retrospective analysis of response in 462 patients”, *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, giugno 2009
17. Farhadi M., Kamrava SK, Behzadi AH, Rafiesadeh P., Asghari A., Rezvan F., Maleki S., “The efficacy of photodynamic therapy in treatment of recurrent squamous cell and basal cell carcinoma”, *Journal of Drugs in Dermatology*, febbraio 2010
18. Fernandez-Guarino M., Harto A., Sanchez-Ronco M., AAVV, “Retrospective, descriptive, observational study of treatment of

multiple actinic keratoses with topical methyl aminolevulinate and red light: results in clinical practice and correlation with fluorescence imaging”, *Actas Dermo-Sifilograficas*, dicembre 2008

19. Fernandez-Guarino M., Harto A., Jaen P., “Studies of methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for actinic keratosi”, *Actas Dermo-Sifilograficas*, maggio 2010

20. Freeman M., Vinciullo C., Francis D., AAVV, “A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulante (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study”, *The Journal of Dermatological Treatment*, giugno 2003

21. Goldman M., Atkin D., “ALA/PDT in the treatment of actinic keratosis: spot versus confluent therapy”, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, giugno 2003

22. Good Laurie M., Miller Misha D., High Whitney A., “Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review”, *Journal of American Academy of Dermatology*, 2009

23. Graaf YA, Kennedy C., Wolterbeek R., Collen AF, Willemze R., Bouwes Bavinck JN, „ Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: result of randomized-controlled trial”, *Journal of Investigative Dermatology*, marzo 2006

24. Kink-Puches, Sayer, Hofer, AAVV, “Long term follow up and histological changes of superficial non melanoma skin cancer treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy”, *Archives of Dermatology*, luglio 1998

25. Korbélik M., Cecic I., Merchant S., AAVV, “Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy”,

International Journal of Cancer, 2008

26. Kramer Randall H., Shen Xiaodong and Zhou Hua, “ Tumor cell invasion and survival in head and neck cancer”, *Cancer and metastasis review*, 2005

27. Lanoy Emile, Costagliola Dominique, and Engels Eric A., “Skin cancer associated with HIV infection and solid organ transplantation among elderly adults”, *International journal of cancer*, aprile 2010

28. Lee AD, Jorizzo JL, “Optimizing management of AK and photodamaged skin: utilizing a stepwise approach”, *Cutis*, settembre 2009

29. Lehmann P., “Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer”, *British Journal of Dermatology*, aprile 2010

30. Madan V., Lear JT, Szeimies RM, “ Non-melanoma skin cancer” , *Lancet*, febbraio 2010

31. Moloney F.J., Collins P., “Randomized, double blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis” *Dermatology surgery and lasers*, 2007

32. Mourouzis Costantinos, Boynton Alice, Grant Jerry, Umar Tijjani, Wilson Alan, Macpheson David, Pratt Clive, “Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience”, *Journal of cranio-maxillofacial surgery*, 2009

33. O'Shaughnessy Ryan F.L., Akgul Baki, Storey Alan, Pfister Herbert, Harwood, and Carolyn Byrne Catherine A., “Cutaneous human papillomaviruses down-regulate AKT1, whereas AKT2 up-

regulation and activation associates with tumors”, *Cancer Research*, 2007

34. Oberyszyn Tatiana M. , “ Non-melanoma skin cancer: importance of gender, immunosuppressive status and vitamin D. Mini review” , *Cancer Letters*, gennaio 2008

35. Ortiz-Policarpio B., Lui H., “Methyl aminolaevulinate-PDT for actinic keratoses and superfivial nonmelanoma skin cancer”, *Skin Therapy Letter*, luglio-agosto 2009

36. Ortonne JP, Gupta G., Ortonne N., AAVV, “Effectiveness of polarized light and fluorescence diagnosis for for detection of subclinical and clinical actinic keratosis during imiquimod treatment”, *Experimental Dermatology*, febbraio 2010

37. Padilla RS, Sebastian S., Jiang Z., Nindl L., Larson R., Jiang Z., Nindl L., Larson R., “Gene expression pattern of normal human skin, actinic keratosis and squamous cell carcinoma: a spectrum of disease progression”, *Archives of Dermatology*, marzo 2010

38. Pfister Herbert, “Human papillomavirus and skin cancer” , *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2003

39. Quatresooz P., Pierard-Franchimont C., Paquet P, AAVV, “Crossroads between actinic teratosi and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issue”, *European Journal of Dermatology*, dicembre 2007

40. Sidoroff A., Thaler P., “ Taking treatment decision in non melanoma skin cancer – the place for topical photodynamic therapy”, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* ,marzo 2010

41. Schreml Stephan, Gantner Susanne, Steinbauer Julia, Babilas Philipp, Landthaler Michael, Szeimies Rolf-Markus, “Melanoma

promotion after photodynamic therapy of a suspected Bowen's disease lesion", *Dermatology*, 2009

42. Smits Tim , Moor Anne C.E , "New aspects in photodynamic therapy of actinic keratosis", *Journal of photochemistry and photobiology*, 2009

43. Sotiriou E., Apalla Z., Malimani F., Zaparas N., Panagiotidou D., Ioannides D., "Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratosis on the upper extremities", *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, settembre 2009

44. Steinbauer JM, Schreml S., Kohl EA., AAVV, "Photodynamic therapy in dermatology", *Journal of German Society of Dermatology*, febbraio 2010

45. Steinbauer JM, Schreml S., Kerrer S., AAVV, "Phototoxic reaction in healthy volunteers following photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate cream or with cream containing 5-aminolaevulinic acid: a phase II, randomized study", *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, settembre 2009

46. Stockfleth E., "Topical management of actinic keratosis and field cancerization", *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, agosto 2009

47. Szeimies RM, Rodny P., Sebastian M., AAVV, "Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: result of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study", *British Journal of Dermatology*, maggio 2010

48. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G., AAVV, "Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase

III, randomized, double blind, vehicle controlled, clinical trial with histology”, *Journal of American Academy of Dermatology*, ottobre 2004

49. Szeimies RM, Stockfleth E., Popp G., AAVV, “Long term follow up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 month data”, *British Journal of Dermatology*, giugno 2009

50. Vatve M., Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G., „ Management of field change in actinic keratosis“, *British Journal of Dermatology*, dicembre 2007

51. Willey A., Mehta S., Lee PK, “ Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy”, *Dermatologic Surgery*, maggio 2010

52. Wolf P., Kink-Puches R., Reimann-Weber, “Development of malignant melanoma after repeted topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid at the exposed site“, *Dermatology*, 1997

FOTO



Foto 1.



Foto 2.

Foto 1-2. paziente maschio, 71 anni, PDT (3 sedute) per AK multiple di fronte, volto e regione temporale recidivate; SCC della regione temporale sinistra insorto dopo un periodo di latenza di 2 mesi; presenza di recidive di AK



Foto 3.



Foto 4.

Foto 3-4. paziente maschio, 84 anni, PDT (4 sedute) per AK multiple, già trattato per BCC e DD; SCC della tempia dx insorto dopo un periodo di latenza di 3 mesi; presenza di recidive di AK; tipizzazione per HPV +



Foto 5. paziente maschio, 68 anni; PDT (2 sedute) per AK del cuoio capelluto; SCC insorto nella medesima sede dopo un periodo di latenza di 4 mesi; recidive di AK



Foto 6.



Foto 7.

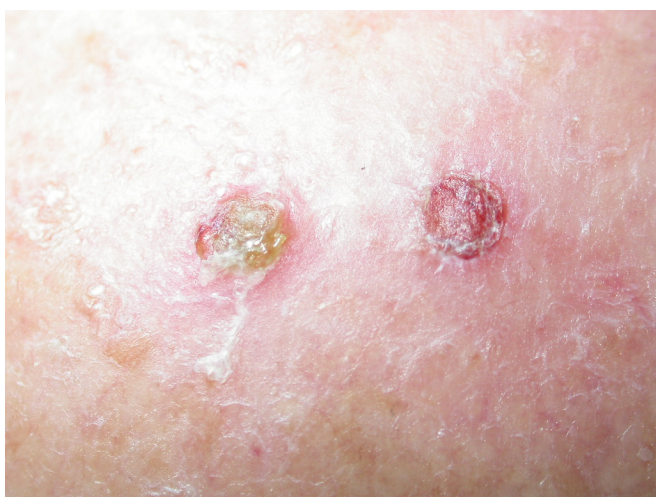


Foto 8.

Foto 6-7-8. paziente maschio, 88 anni; trattato con PDT per AK del cuoio capelluto recidivate; SCC insorto dopo un periodo di latenza di 4 mesi nella medesima area dove è stato eseguito il trattamento; AK recidivate anche successivamente.